

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.697-07-08:616-008.9

РАКЕВИЧ
Максим Владимирович

**МУЖСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ОБОСНОВАНИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ
И ЛЕЧЕБНЫХ ПОДХОДОВ ПРИ НАЛИЧИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук
по специальности 14.01.23 – урология

Гродно, 2019

Научная работа выполнена в государственном учреждении образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Научный руководитель: **Ниткин Дмитрий Михайлович,**
доктор медицинских наук, доцент, ректор
государственного учреждения образования
«Белорусская медицинская академия
последипломного образования»

Официальные оппоненты: **Нечипоренко Николай Александрович,**
доктор медицинских наук, профессор,
профессор 2-й кафедры хирургических
болезней учреждения образования
«Гродненский государственный медицинский
университет»

Жебентяев Андрей Александрович,
кандидат медицинских наук, доцент, доцент
кафедры госпитальной хирургии с курсами
урологии и детской хирургии учреждения
образования «Витебский государственный
ордена Дружбы народов медицинский
университет»

Оппонирующая организация: учреждение образования «Белорусский
государственный медицинский университет»

Защита состоится 11 июня 2019 года в 14.00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.17.01 при учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80. Тел./факс: (0152) 44 68 06; e-mail: mailbox@grsmu.by

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан « » мая 2019 г.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.17.01,
кандидат медицинских наук, доцент

М.И.Милешко

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодный брак является одной из актуальных проблем современности. От 8 до 29% семейных пар не могут зачать ребенка в течение 1 года регулярной половой жизни [Божедомов В.А., 2016]. В настоящее время доля мужского фактора в бесплодном браке составляет от 45 до 50% [Jungwirth A., 2015]. Роль мужского бесплодия по-прежнему недооценивается, его частота в популяции катастрофически растет.

Наиболее значимыми причинами мужской инфертильности являются инфекционно-воспалительные заболевания органов мочеполовой системы, варикоцеле, врожденные пороки развития, эндокринные и иммунологические нарушения, неблагоприятное влияние факторов внешней среды, сопутствующая медикаментозная терапия, сексуальные дисфункции и генетические факторы [Сухих Г.Т., 2009]. В последние годы растет удельный вес мужского бесплодия на фоне ожирения и ассоциированных с ним гормональных и метаболических нарушений [Калинченко С.Ю., 2014].

Многочисленные исследования по лечению мужской инфертильности имеют неоднозначный характер [Божедомов В.А., 2009; Павлов В.Н. 2012; Дендеберов Е.С., 2014; Yan W.J., 2015; Tadros N.N., 2017]. До сих пор не существует общепринятых стандартов диагностики и лечения мужского бесплодия, а также отсутствуют четкие критерии выбора тех или иных лекарственных средств, способствующих улучшению показателей эякулята. При лечении не учитываются такие отягощающие факторы, как висцеральное ожирение, гипогонадизм, системные заболевания, развитие окислительного стресса. Проведение мероприятий по их коррекции может способствовать улучшению фертильного статуса эякулята.

Разработка алгоритма диагностики и рационального лечения мужского бесплодия с использованием современных технологий является важной задачей для медицинской науки и практического здравоохранения. Это приобретает особую актуальность для пациентов с нарушениями жирового, углеводного обменов и гипогонадизмом.

Внедрение новых методов диагностики, применение этиологически обоснованных лекарственных средств, соблюдение рекомендаций по образу жизни и питанию повысят репродуктивный потенциал и, соответственно, вероятность зачатия и рождение здорового ребенка, что будет способствовать улучшению демографической ситуации в Республике Беларусь.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований Министерства здравоохранения Республики Беларусь (постановление Совета Министров Республики Беларусь «Об утверждении перечня приоритетных направлений научных исследований Республики Беларусь на 2016–2020 годы» № 190 от 12.03.2015 г.). Работа выполнена в соответствии с планом научных исследований государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования» в рамках научно-исследовательских работ:

1. Инициативная НИР «Разработать методы метаболической терапии при мужском бесплодии» (№ государственной регистрации 20160483 от 01.04.2016 г., срок выполнения 2016–2017 гг.).

2. «Клинико-лабораторное обоснование методологии исследования и оценки состояния защитных свойств биологических жидкостей при мембранной патологии» по заданию 2.21 «Сопряжение превращения фосфолипидов с системами биохимической защиты при патологических состояниях организма» подпрограммы 2.2 «Биологически активные вещества» программы ГПНИ «Химические технологии и материалы» (№ государственной регистрации 20164575 от 20.12.2016 г., срок выполнения 2016–2020 гг.).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: улучшить фертильность мужчин с бесплодием при помощи диагностических и лечебных подходов с учетом метаболических нарушений, влияющих на развитие патоспермии.

Задачи исследования:

1. Изучить антропометрические параметры, состояние углеводного и липидного обменов, концентрацию половых гормонов в сыворотке крови, показатели спермограммы, уровень антиоксидантной активности спермоплазмы, концентрацию цинка в спермоплазме у фертильных мужчин и мужчин, страдающих бесплодием.

2. Оценить влияние метаболических нарушений: метаболического синдрома, андрогенного дефицита, снижения общей антиоксидантной активности спермоплазмы и концентрации цинка в спермоплазме на развитие патоспермии.

3. Разработать патогенетически значимые методы лечения метаболических нарушений у пациентов с нарушением фертильного статуса и провести оценку их эффективности.

4. Оптимизировать рекомендации по диагностике и лечению мужского бесплодия у пациентов с избыточной массой тела, нарушением липидного обмена, гипергликемией и дефицитом тестостерона.

Научная новизна

Получены референсные значения концентрации цинка в спермоплазме, определяемого атомно-абсорбционным методом и общей антиоксидантной активности спермоплазмы у фертильных мужчин, которые могут быть использованы для сравнительной оценки аналогичных показателей у пациентов с бесплодием.

Изучено влияние нарушений в углеводном и липидном обменах, андрогенного дефицита, концентрации цинка в спермоплазме, общей антиоксидантной активности спермоплазмы на развитие патоспермии.

Впервые проведен сравнительный анализ уровня антиоксидантной активности и концентрации цинка в спермоплазме у фертильных мужчин и мужчин, страдающих бесплодием.

Разработаны методы лечения метаболических нарушений, влияющих на развитие патоспермии, у пациентов с нарушением фертильного статуса и проведена оценка их эффективности.

Разработан дифференцированный подход к диагностике и лечению мужского бесплодия у пациентов с избыточной массой тела, нарушением липидного обмена, гипергликемией и андрогенным дефицитом.

Положения, выносимые на защиту:

1. На современном этапе обследования пациентов с мужским бесплодием с целью определения метаболических нарушений, этиологически значимых в развитии патоспермии, необходима диагностика липидного и углеводного обменов, андрогенного статуса, а также исследование общей антиоксидантной активности спермоплазмы и концентрации цинка в спермоплазме.

2. Висцеральное ожирение, наличие дислипидемии и гипергликемии, дефицит общего тестостерона, а также снижение общей антиоксидантной активности спермоплазмы и концентрации цинка в спермоплазме являются факторами снижения мужской фертильности.

3. Применение традиционных схем лечения патоспермии у пациентов с бесплодием без коррекции метаболических нарушений и андрогенного статуса не приводит к повышению концентрации сперматозоидов в эякуляте, общей и прогрессивной подвижности сперматозоидов ($p > 0,05$).

4. Применение хорионического гонадотропина у инфертильных мужчин с гипо- и нормогонадотропным гипогонадизмом повышает вероятность

возникновения спонтанного зачатия на 10,7%. Применение витамина Д3, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, альфа-липоевой кислоты у мужчин с метаболическим синдромом повышает частоту спонтанного зачатия на 16,6%.

5. Разработанные и внедренные клинические рекомендации по диагностике и лечению мужского бесплодия у пациентов с метаболическим синдромом и дефицитом тестостерона позволяют своевременно выявить этиологически значимые метаболические нарушения, выполнить комплекс мероприятий по их коррекции, улучшить параметры эякулята и повысить фертильный потенциал мужчины.

Личный вклад соискателя ученой степени

Совместно с научным руководителем разработан дизайн диссертационной работы, определены цель и задачи исследования, осуществлен выбор методов исследования. Автором изучена и проанализирована отечественная и зарубежная литература, выполнен патентно-информационный поиск. Соискателем самостоятельно разработаны формы первичной документации для внесения результатов клинических исследований.

Соискатель принимал непосредственное участие в обследовании, лечении и наблюдении за пациентами. Исследование эякулята осуществлялось доцентом кафедры клинической и лабораторной диагностики БелМАПО, к.м.н., доцентом Батуревич Л.В. Анализ полученных результатов клиничко-лабораторных исследований проведен совместно с научными сотрудниками отдела метаболической диагностики НИЛ БелМАПО (ст.н.с. Юрага Т.М., н.с. Коледа А.Г.). На основании полученного автором клинического материала создана компьютерная база данных, проведена статистическая обработка данных, написаны все разделы диссертации и автореферат диссертации.

Совместно с научным руководителем и сотрудниками НИЛ БелМАПО разработана инструкция по применению «Метод лечения мужского бесплодия у пациентов с ожирением, нарушением липидного обмена, гипергликемией» (утверждена Министерством здравоохранения Республики Беларусь № 084-1017 от 01.06.2018 г.).

Получено уведомление о положительном решении о выдаче патента на изобретение по заявке № 20150622 «Способ лечения мужского бесплодия при метаболическом синдроме» от 11.12.2016 г.

Полученные результаты научно-исследовательской работы опубликованы в статьях, материалах конференций и тезисах докладов. Личное участие автора составило 85%.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на конгрессах и конференциях: 1-й Международный конгресс «Проблемы репродукции» (г. Минск, 28 апреля 2017 г.); конференция, посвященная 50-летию кафедры урологии БГМУ «Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний» (г. Минск, 27 октября 2017 г.); республиканский круглый стол «Молодежь в медицинской и фармацевтической науке» (г. Минск, 29 ноября 2017 г.); 2-й международный междисциплинарный конгресс «Проблемы репродукции: инновационные технологии в репродуктивной медицине» (г. Минск, 24-25 апреля 2018 г.); конференция, посвященная 65-летию кафедры урологии и нефрологии БелМАПО «Актуальные аспекты клинической урологии» (г. Минск, 18 мая 2018 г.).

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс (ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», УО «Гомельский государственный медицинский университет») и в лечебно-диагностический процесс (ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», УЗ «Минская областная клиническая больница», УЗ «Городской клинический родильный дом №2», УЗ «19-я центральная районная поликлиника» г. Минска, УЗ «Гомельский областной диагностический центр с консультацией «Брак и семья»). Всего 7 актов внедрения.

Опубликование результатов диссертации

По теме диссертационной работы опубликовано 14 научных работ. Из них: 8 статей в рецензируемых изданиях (объем 5,7 авторских листов), соответствующих п. 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, 6 работ в материалах конгрессов и конференций (из них – 1 за рубежом). Общий объем 6,6 авторских листов. Без соавторов опубликовано 2 научные работы. Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена 1 инструкция по применению. Получено положительное решение о выдаче патента на изобретение. Оформлено 1 рационализаторское предложение.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 102 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, списка использованных сокращений, введения, общей характеристики работы, глав аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, трех глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, библиографического списка из 161 источника (43 – русскоязычных, 118 – англоязычных). Список работ автора включает 14 публикаций. Диссертация содержит 29 таблиц на 12 страницах, 12 рисунков на 4 страницах, 10 приложений на 10 страницах.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Значительный вклад в развитие мужского бесплодия вносит окислительный стресс. Литературный обзор публикаций, посвященный лечению мужского бесплодия, показывает, что воздействие большинства лекарственных средств на сперматогенез является спорным и недоказанным. Данный факт определяет необходимость проведения дальнейших исследований в этом направлении, что поможет стандартизировать и систематизировать подходы к диагностике и лечению мужского бесплодия у пациентов с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом.

Материал и методы исследования

В открытое, одноцентровое, проспективное, сравнительное, нерандомизированное исследование включено 144 лица мужского пола.

Контрольную группу составили 45 практически здоровых мужчин с доказанной фертильностью (наличие 1 ребенка и более в возрасте до 5 лет).

Группу исследования составили 99 мужчин с жалобами на бесплодие в браке более 1 года и наличием патоспермии в анализе эякулята.

Критерии включения: мужской пол, возраст 18–45 лет, наличие информированного согласия.

Критерии исключения: тяжелая соматическая патология, врожденные аномалии половой системы, патология семенного канатика, пахового канала, мошонки, острые либо обострения хронических заболеваний органов мочеполовой системы на момент исследования, сопутствующая медикаментозная терапия, употребление алкоголя чаще 2-х раз в неделю в дозе более 30 мл этанола, наркомания, сексуальные дисфункции.

Биохимический анализ крови проводили с использованием методов количественного определения компонентов на анализаторах Dialab Autolyzer (Австрия), Clima MC-15 (Испания), ФП-901 (Финляндия) с применением диагностических наборов SPINREACT (Испания), CORMAY (Польша). Исследование гормонального статуса проводили методами иммуноферментного анализа с применением системы «BRIO-SIRIO» (Италия) и спектрофотометра «АИФ-300 ТП» («Витязь», Беларусь). Сбор эякулята осуществлялся в соответствии с требованиями ВОЗ (2010), анализ эякулята выполнялся на микроскопе Micros Austria при увеличении 10×40. Оценку общей антиоксидантной активности (ОАА) спермоплазмы проводили при помощи набора реагентов ОКСИСТАТ УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси». Концентрацию цинка в спермоплазме определяли атомно-абсорбционным методом.

Полученные данные были проверены на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка. Распределение было отлично от нормального, поэтому точечные и интервальные величины показаны как медиана (Me) и межквартильный размах [Q25;Q75]. Исследуемые группы

сравнивались по антропометрическим показателям, концентрации половых гормонов, липопротеиновому распределению холестерина, концентрации глюкозы в сыворотке крови, параметрам спермограмм, общей антиоксидантной активности (ОАА) спермоплазмы и концентрации цинка в сперме.

Сформирована компьютерная база данных в редакторе Microsoft Excel, полученные данные обработаны с использованием пакета прикладных программ STATISTICA, версия 10,0. Сравнение количественных показателей проводилось с помощью критерия Манна-Уитни в случае двух групп, и Крускала-Уоллиса в случае 3 и более групп. Анализ изменений количественных показателей в результате лечения для двух групп проводился по критерию Уилкоксона. Корреляционный анализ проводился по Спирмену. Качественные показатели представлены процентами. Нулевую гипотезу о равенстве выборок отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты клинико-лабораторных обследований мужчин в контрольной группе и группе исследования

Проверка групп на однородность показала, что исследуемые группы были сопоставимы по возрасту. Установлены статистически значимые различия между группами по индексу массы тела (ИМТ), объему талии (ОТ), отношению объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) (таблица 1).

Таблица 1. – Результаты антропометрического исследования мужчин в контрольной группе и группе исследования, Me [Q25;Q75]

Показатель	Контрольная группа (n=45)	Группа исследования (n=99)	p
Возраст, годы	29 [28;34]	32 [27;34]	0,33
ИМТ, кг/м ²	23,33 [22,72;24,48]	26,83 [24,78;29,96]	<0,001
ОТ, см	86 [83;89]	98 [90;109]	<0,001
ОБ, см	116,0 [112;118]	116,0 [110;122]	0,25
ОТ/ОБ	0,74 [0,72;0,77]	0,80 [0,76;0,86]	<0,001

Сравнительная оценка гормонального статуса. При сравнении концентрации гормонов в сыворотке крови у фертильных мужчин и мужчин, страдающих бесплодием, установлено, что уровень лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов была выше в группе исследования на 35,7% ($p=0,041$) и 48,7% ($p=0,007$), соответственно, по сравнению с контрольной группой, и определялась на уровне 5,7 [3,7;8,0]МЕ/л и 4,91 [3,2;6,5]МЕ/л. Концентрация пролактина была выше у мужчин с бесплодием на 30,3% ($p=0,046$) и установлена на уровне 293,9 [208,1;392,3]мМЕ/л. В свою очередь, концентрация общего тестостерона была ниже у мужчин с бесплодием

на 14,9% ($p=0,023$) по сравнению с мужчинами с доказанной фертильностью и составила 12,7 [8,7;18,1]нмоль/л. Статистически значимых различий в показателях концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), тестостерона свободного, эстрадиола, инсулина получено не было ($p>0,05$).

Таким образом, у мужчин с бесплодием имеет место снижение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови при наличии нормальных значений свободного тестостерона, эстрадиола, гонадотропинов.

Сравнительная оценка биохимических показателей крови. При оценке липопротеинового распределения холестерина в сыворотке крови установлено, что концентрация холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) была ниже у мужчин с бесплодием на 11,2% ($p=0,008$) по сравнению с фертильными мужчинами и определялась на уровне 1,33 [1,14;1,6]ммоль/л. Коэффициент атерогенности (КА) был выше у инфертильных мужчин по сравнению с мужчинами с доказанной фертильностью на 20,8% ($p<0,01$) и установлен на уровне 2,69 [2,09;3,37]. Концентрация глюкозы в сыворотке крови у мужчин с бесплодием была выше ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой и установлена на уровне 5,89 [5,39;6,25]ммоль/л. Статистически значимых различий в концентрации общего холестерина, ХС-ЛПНП, триацилглицерола (ТГ) установлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, среди мужчин с бесплодием имеется более высокая распространенность дислипидемии и гипергликемии по сравнению с мужчинами с доказанной фертильностью.

Сравнительная оценка показателей эякулята. Результаты сравнения показателей эякулята у фертильных и инфертильных мужчин отражены в таблице 2.

Таблица 2. – Результаты исследования основных показателей эякулята у мужчин контрольной группы и группы исследования, Ме[Q25;Q75]

Показатель	Контрольная группа (n=45)	Группа исследования (n=99)	p
Объем эякулята, мл	3,5 [2,5;4,5]	3,2 [2,75;4,0]	0,576
Концентрация сперматозоидов, 10^6 /мл	66,0 [43;98.5]	12,0 [8;14,6]	<0,001
A+B+C, %	60 [55;72]	34 [21,5;46,5]	<0,001
A+B,%	50 [41;62]	18 [10,5;31,5]	<0,001
D, %	40 [28;45]	79 [60;92]	<0,001
Жизнеспособные, %	60 [58;70]	42 [24;53]	<0,001
Морфологически нормальные, %	17 [11;20]	7 [5;12,5]	<0,001

В эякуляте у мужчин с бесплодием выявлено снижение общего количества сперматозоидов, общей (A+B+C) и прогрессивной (A+B) подвижности,

концентрации сперматозоидов нормальной морфологической структуры, а также увеличение концентрации неподвижных сперматозоидов (D).

Сравнительная оценка ОАА и концентрации цинка в спермоплазме.

ОАА спермоплазмы у инфертильных мужчин установлена на уровне 1,67 [1,19;1,94]ммоль/л, у фертильных мужчин – 2,0 [1,9;2,14]ммоль/л ($p<0,001$). У 46,5% ($n=46$) мужчин с бесплодием показатель ОАА спермоплазмы определялся ниже референсных значений (1,6 ммоль/л). Концентрация цинка в спермоплазме у мужчин из группы исследования установлена на уровне 1,45 [1,07;1,98]ммоль/л, у мужчин из контрольной группы – 2,79 [2,47;3,24]ммоль/л ($p<0,001$).

Влияние антропометрических параметров, состояния липидного и углеводного обменов, уровня половых гормонов на фертильный статус эякулята. С целью определения наличия взаимосвязей между исследуемыми показателями проводился корреляционный анализ с вычислением парных коэффициентов корреляции Спирмена. Установлены факторы, влияющие на развитие патоспермии: увеличение ИМТ приводит к снижению концентрации сперматозоидов в эякуляте ($R_s=-0,48$) и уменьшению их прогрессивной подвижности ($R_s=-0,37$); висцеральное ожирение связано со снижением концентрации сперматозоидов в эякуляте ($R_s=-0,42$) и уменьшением их прогрессивной подвижности ($R_s=-0,38$); снижение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови связано со снижением концентрации сперматозоидов ($R_s=0,24$) и общей подвижности сперматозоидов в эякуляте ($R_s=0,23$); повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови связано со снижением концентрации сперматозоидов в эякуляте ($R_s=-0,29$) и уменьшением прогрессивной подвижности сперматозоидов ($R_s=-0,22$); повышение коэффициента атерогенности связано с уменьшением подвижности сперматозоидов в эякуляте ($R_s=-0,23$); снижение общей антиоксидантной активности спермоплазмы связано с уменьшением концентрации сперматозоидов в эякуляте ($R_s=0,54$), снижением прогрессивной подвижности сперматозоидов ($R_s=0,39$) и общей подвижности сперматозоидов ($R_s=0,34$), а также увеличением концентрации сперматозоидов с патологией шейки ($R_s=-0,32$) и хвоста ($R_s=-0,20$); концентрация цинка связана с жизнеспособностью сперматозоидов ($R_s=0,39$), общим количеством сперматозоидов в эякуляте ($R_s=0,55$), прогрессивной ($R_s=0,40$), общей подвижностью сперматозоидов ($R_s=0,39$).

Влияние концентрации цинка в спермоплазме на ультраструктуру сперматозоидов у инфертильных мужчин. С целью углубленного изучения патологии сперматозоидов проведено исследование спермы с использованием атомно-силовой и электронной микроскопии. В эякуляте инфертильных мужчин обнаружено большое число сперматозоидов патологического строения и лишь небольшое количество сперматозоидов нормальной анатомической формы.

Наиболее часто у сперматозоидов определялся гранулярный незрелый хроматин, сферические или Т-образные головки, расширенное субакросомальное пространство. Была установлена связь между концентрацией цинка в спермоплазме и ультраструктурными изменениями сперматозоидов. У мужчин с более высокой концентрацией цинка в спермоплазме ($\geq 1,5$ ммоль/л) изменения сперматозоидов были гораздо менее выражены по сравнению с мужчинами, у которых концентрация цинка была низкой или крайне низкой ($< 1,5$ ммоль/л).

Эффективность антиоксидантного лечения мужского бесплодия

Всем инфертильным мужчинам (n=99) было назначено стартовое лечение сроком на 3 месяца в соответствии с клиническими протоколами диагностики и лечения пациентов с урологическими и нефрологическими заболеваниями, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Беларусь в 2011 году: L-карнитин 500 мг по 1 капсуле 3 раза в день, витамин Е (токоферол) 400 мг по 1 капсуле 1 раз в день, фолиевая кислота 1 мг по 1 таблетке 1 раз в день, цинка сульфат 125 мг по 1 таблетке 2 раза в день. С целью контроля лечения через 3 месяца инфертильные пациенты сдавали эякулят для определения параметров спермограммы, ОАА спермоплазмы и концентрации цинка в спермоплазме. За 3 месяца наблюдения и применения вышеуказанных лекарственных средств побочных реакций и нежелательных явлений отмечено не было.

Анализ полученных спермограмм мужчин с бесплодием (n=99) показал, что применение стартового лечения в течение 3-х месяцев привело к статистически значимому увеличению количества сперматозоидов в 1 мл эякулята на 11,6% ($p < 0,001$) с 12,0 [8;14,6] до 13,4 [9,5;17,2] $\times 10^6$ /мл; жизнеспособности сперматозоидов на 14% ($p < 0,001$) с 42 [24,0;53,0]% до 48 [36,0;57,0]%; общей подвижности сперматозоидов на 20,5% ($p < 0,001$) с 34 [21,5;46,5]% до 41 [28,0;57,0]%; снижению концентрации неподвижных сперматозоидов на 25,3% ($p < 0,001$) с 79 [60;92]% до 59 [43,0;79,0]%; увеличению концентрации морфологически нормальных форм на 28,6% ($p = 0,1$) с 7 [5;13]% до 9 [6;15]%. На фоне стартового лечения показатель ОАА спермоплазмы увеличился на 12,6% ($p < 0,001$) с 1,67 [1,19;1,94] ммоль/л до 1,88 [1,69;2,03] ммоль/л. Концентрация цинка увеличилась на 44,1% ($p < 0,001$) с 1,45 [1,07;1,98] ммоль/л до 2,09 [1,51;2,58] ммоль/л. За 3 месяца стартового лечения у 7 пар (7,07%) наступила беременность.

Установлено, что у инфертильных пациентов с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом по сравнению с мужчинами без соответствующих нарушений применение данного комплекса лекарственных средств не привело к статистически значимым изменениям в основных показателях спермограммы ($p > 0,05$) (таблица 3, 4, 5).

Таблица 3. – Динамика показателей спермограмм у инфертильных мужчин без признаков метаболического синдрома и андрогенного дефицита на фоне проведенного лечения (n=44), Me [Q25;Q75]

Показатель	Начало исследований	Через 3 месяца лечения	p
Объем эякулята, мл	3,3 [2,8; 4,5]	3,65 [3,2; 4,3]	0,12
Концентрация сперматозоидов, 10 ⁶ /мл	13 [7,8;14,8]	14,8 [11,6;19,3]	0,004
A+B+C, %	34 [20,5;46,5]	42 [32,5;58,5]	0,005
A+B, %	19 [7,5;33]	28 [18;36,5]	0,005
D, %	66,0 [53,5;79,5]	58,0 [41,5; 67,5]	0,04
Морфологически нормальные, %	7 [5;16]	8,5 [6;18,5]	0,055
Жизнеспособные, %	43,5 [22,3;53]	48,0 [38,75;57]	0,001

Таблица 4. – Динамика показателей спермограмм у инфертильных мужчин с признаками метаболического синдрома на фоне проведенного лечения (n=24), Me [Q25;Q75]

Показатель	Начало исследований	Через 3 месяца лечения	p
Объем эякулята, мл	2,85 [2,55; 3,75]	3,1 [2,65; 3,75]	0,78
Концентрация сперматозоидов, 10 ⁶ /мл	12,8 [9,4;15,5]	13,7 [9,6;16,6]	0,22
A+B+C, %	25,5 [20;56,5]	40 [26,5;57]	0,17
A+B, %	14 [8;38,5]	17,5 [11;40]	0,24
D, %	74,5 [43,5;80,0]	59,5 [42,0; 78,0]	0,42
Морфологически нормальные, %	7 [4;10]	10 [8;14,5]	<0,001
Жизнеспособные, %	39,5 [16,5;53,5]	44,5 [19,3;57,3]	0,08

Таблица 5. – Динамика показателей спермограмм у инфертильных мужчин с андрогенным дефицитом на фоне проведенного лечения (n=31), Me[Q25;Q75]

Показатель	Начало исследований	Через 3 месяца лечения (n=31)	p
Объем эякулята, мл	3,4 [2,8; 4,5]	3,5 [3,2; 4,2]	0,27
Концентрация сперматозоидов, 10 ⁶ /мл	10 [7,5;13,5]	10,5 [8;13,7]	0,95
A+B+C, %	37,5 [29,5;45,5]	42 [27;55]	0,22
A+B, %	22,5 [14;30,5]	24 [10;36]	0,6
D, %	63,0 [54,0; 71,0]	58,0 [45,0;73,0]	0,16
Морфологически нормальные, %	7 [5;10,5]	8 [6;11]	0,8
Жизнеспособные, %	46 [26;55]	52 [37;57]	0,002

Таким образом, у пациентов с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом применение лекарственных средств, рекомендуемых протоколами

лечения, в составе L-карнитина, витамина E, фолиевой кислоты, цинка сульфата, в течение 3 месяцев не приводит к полной нормализации большинства показателей спермограммы ($p > 0,05$) и является недостаточным. В связи с этим, необходимо назначение этиопатогенетически обоснованного лечения в зависимости от выявленных метаболических нарушений.

Коррекция патоспермии у инфертильных мужчин с учетом метаболических нарушений

После проведения стартового лечения у большинства инфертильных мужчин показатели спермограмм по-прежнему сохранялись ниже референсных значений, установленных ВОЗ (2010). Нами была выдвинута гипотеза о необходимости продолжения лечения с учетом выявленных метаболических нарушений: метаболического синдрома и андрогенного дефицита.

Для решения поставленных задач 92 пациента с бесплодием разделены на 3 группы:

1 группа – пациенты без метаболических нарушений (*группа идиопатического бесплодия*);

2 группа – пациенты с клинико-лабораторными признаками метаболического синдрома, имеющие 3 и более критерия метаболического синдрома (International Diabetes Federation, 2009) (*группа метаболического синдрома*);

3 группа – пациенты с клинико-лабораторными признаками андрогенного дефицита (концентрация в сыворотке крови общего тестостерона < 12 нмоль/л, концентрация ЛГ 0-12 МЕ/л, концентрация ФСГ 0-8 МЕ/л) (*группа андрогенного дефицита*).

Пациенты из группы *идиопатического бесплодия* продолжили прием L-карнитина в виде монотерапии по 500 мг внутрь в суточной дозе 1500 мг в течение 3-х месяцев.

Пациентам из *группы метаболического синдрома* назначено следующее лечение в течение 3-х месяцев: витамин Д (холекальциферол) в каплях 500 МЕ по 2-3 капли в сутки; омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентеновая и докозагексаеновая кислоты) в капсулах по 1000 мг в сутки; альфа-липоевая (тиоктовая) кислота в таблетках по 300 мг 1 раз в день на ночь.

Пациентам из *группы андрогенного дефицита* назначено лечение в течение 3-х месяцев: хорионический гонадотропин внутримышечно в дозе 5000 Ед 1 раз в неделю.

Через 3 месяца от начала этиопатогенетически обоснованного лечения пациенты сдавали эякулят для определения параметров спермограммы и оценки общей антиоксидантной активности спермоплазмы. За 3 месяца наблюдения и

применения вышеуказанных лекарственных средств побочных реакций и нежелательных явлений отмечено не было.

Группа идиопатического бесплодия. На фоне проведенного лечения установлено увеличение прогрессивной подвижности сперматозоидов на 3,7% ($p < 0,001$) с 28 [18;36,5]% до 29 [19;44]%, общей подвижности на 11,2% ($p < 0,001$) с 42 [32,5;58,5]% до 47 [30;60]%. Кроме этого, отмечено увеличение жизнеспособности сперматозоидов на 8,3% ($p = 0,017$) с 48,0 [38,75;57]% до 52 [40;60]%, а также концентрации сперматозоидов нормального морфологического строения на 29,4% ($p = 0,019$) с 8,5 [6;18,5]% до 11 [7;23]%. Статистически значимого увеличения количества сперматозоидов в 1 мл эякулята ($p = 0,23$) и показателя ОАА спермоплазмы отмечено ($p = 0,3$) не было.

Группа метаболического синдрома. Этиопатогенетическая коррекция патоспермии привела к увеличению количества сперматозоидов в 1 мл эякулята на 21,9% ($p < 0,01$) с 13,7 [9,6;16,6] $\times 10^6$ до 16,7 [13,6;23,95] $\times 10^6$. Прогрессивная подвижность сперматозоидов увеличилась на 37,1% ($p < 0,01$) с 17,5 [11;40]% до 24 [19,5;47]%. В свою очередь, статистически значимого увеличения общей подвижности ($p = 0,08$) и снижения концентрации неподвижных сперматозоидов ($p = 0,18$) отмечено не было. Концентрация сперматозоидов нормального морфологического строения увеличилась на 15% ($p = 0,032$) с 10 [8;14,5]% до 11,5 [8;15,5]%. Жизнеспособность сперматозоидов увеличилась на 8,9% ($p = 0,01$) с 44,5 [19,3;57,3]% до 48,5 [36,3;60,3]%. ОАА спермоплазмы увеличилась на 8,5% ($p < 0,01$) с 1,89 [1,7;1,99] до 2,05 [1,76;2,19] ммоль/л.

Группа андрогенного дефицита. Этиопатогенетическая коррекция патоспермии у данной группы пациентов привела к увеличению концентрации сперматозоидов в 1 мл эякулята на 86,1% ($p < 0,001$) с 10,5 [8;13,7] до 19,55 [12,8;28,6] $\times 10^6$. Прогрессивная подвижность увеличилась на 54,1% ($p < 0,001$) с 24 [10;36]% до 37 [27;47]%, общая подвижность на 19% ($p < 0,001$) с 42 [27;55]% до 50 [39;63]%. Установлено увеличение концентрации сперматозоидов нормального морфологического строения на 37,5% ($p = 0,004$) с 8 [6;11]% до 11 [7;14]%. В свою очередь, статистически значимого улучшения жизнеспособности сперматозоидов на фоне проведенного лечения отмечено не было ($p = 0,06$). ОАА спермоплазмы увеличилась на 15,3% ($p < 0,01$) с 1,82 [1,54;2,03] до 2,1 [1,93;2,19] ммоль/л.

Оценка состояния углеводного и липидного обменов, концентрации общего тестостерона на фоне проведенного лечения. Через полгода от начала лечения у пациентов из групп метаболического синдрома и андрогенного дефицита были определены концентрации липопротеинового распределения холестерина, уровень глюкозы и концентрация общего тестостерона в сыворотке крови.

После оценки полученных результатов было установлено, что статистически значимых изменений в показателях липидного обмена ($p > 0,05$) выявлено не было. Отмечена лишь положительная тенденция к снижению общего холестерина, ХС-ЛПНП, коэффициента атерогенности, а также положительная тенденция к повышению ХС-ЛПВП. Установлено статистически значимое снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови на 1,63% с 6,12 [5,66;6,77]ммоль/л до 6,02 [5,54;6,44]ммоль/л ($p < 0,05$).

Отмечена положительная динамика увеличения уровня общего тестостерона в сыворотке крови в группе метаболического синдрома на 42% ($p < 0,001$) с 8,75 [7,2;14,71]нмоль/л до 12,46 [9,87;17,28]нмоль/л, в группе андрогенного дефицита на 84% ($p < 0,001$) с 9,06 [7,31;10,1]нмоль/л до 16,69 [15,48;18,54]нмоль/л.

Эффективность проведенного лечения

За весь период наблюдения наступило 18 беременностей. Эффект от проведенного лечения составил 18% (95% ДИ 11,4%-27,5%, $p < 0,001$).

После проведения первого этапа лечения (1-3 месяц) у пациентов без метаболических нарушений возникло 5 беременностей в парах, эффективность лечения составила 11,4% (95% ДИ 4,5%-24,4%, $p = 0,022$). У пациентов с наличием андрогенного дефицита возникло 2 беременности, эффективность – 6,45%, однако этот эффект не был статистически значимым ($p > 0,05$). У пациентов с признаками метаболического синдрома не возникло ни одной беременности, эффективность – 0%.

После проведения лечения мужского бесплодия с учетом метаболических нарушений (5-7 месяц) в группе идиопатического бесплодия возникло 2 беременности, эффективность лечения составила 5,1% ($p > 0,05$). В группе метаболического синдрома возникло 4 беременности, эффективность – 16,6% (95% ДИ 5,5%-38%, $p = 0,031$). В группе андрогенного дефицита возникло 5 беременностей, эффективность – 17,2% (95% ДИ 7,13%-35,02%, $p = 0,009$).

Полученные нами данные указывают на тот факт, что использование лекарственных средств, для лечения мужского бесплодия с учетом метаболических нарушений повышает частоту спонтанных беременностей в парах: у мужчин с признаками метаболического синдрома на 16,6%, у мужчин с андрогенным дефицитом на 10,7%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Изучены антропометрические параметры, состояние углеводного и липидного обменов, уровни половых гормонов в сыворотке крови, показатели спермограммы, уровень антиоксидантной активности спермоплазмы и концентрации цинка в сперме у фертильных мужчин и мужчин, страдающих бесплодием. У мужчин с бесплодием зафиксированы статистически значимые различия по сравнению с фертильными мужчинами по следующим параметрам: антропометрическим данным (ИМТ ($p < 0,001$), окружности талии ($p < 0,001$), ОТ/ОБ ($p < 0,001$)); гормональному статусу (концентрации ФСГ ($p = 0,007$), общего тестостерона ($p = 0,023$)); липидному обмену (концентрации ХС-ЛПВП ($p = 0,008$), коэффициенту атерогенности ($p < 0,001$)); углеводному обмену (концентрации глюкозы в сыворотке крови ($p < 0,001$)). У мужчин с патоспермией по сравнению с фертильными мужчинами снижена общая антиоксидантная активность спермоплазмы ($p < 0,001$) и концентрация цинка в спермоплазме ($p < 0,001$). Полученные данные указывают на влияние нарушений углеводного и липидного обменов, гормональных изменений, снижения общей антиоксидантной активности и цинка в спермоплазме на развитие патоспермии [3, 7].

2. Установлены факторы, влияющие на развитие патоспермии: увеличение ИМТ приводит к снижению концентрации сперматозоидов в эякуляте ($R_s = -0,48$) и уменьшению их прогрессивной подвижности ($R_s = -0,37$); висцеральное ожирение связано со снижением концентрации сперматозоидов в эякуляте ($R_s = -0,42$) и уменьшением их прогрессивной подвижности ($R_s = -0,38$); снижение концентрации общего тестостерона в сыворотке крови связано со снижением концентрации сперматозоидов ($R_s = 0,24$) и общей подвижности сперматозоидов в эякуляте ($R_s = 0,23$); повышение концентрации глюкозы в сыворотке крови связано со снижением концентрации сперматозоидов в эякуляте ($R_s = -0,29$) и уменьшением прогрессивной подвижности сперматозоидов ($R_s = -0,22$); повышение коэффициента атерогенности связано с уменьшением подвижности сперматозоидов в эякуляте ($R_s = -0,23$); снижение общей антиоксидантной активности спермоплазмы связано с уменьшением концентрации сперматозоидов в эякуляте ($R_s = 0,54$), снижением прогрессивной подвижности сперматозоидов ($R_s = 0,39$), а также увеличением концентрации сперматозоидов с патологией шейки ($R_s = -0,32$) и хвоста ($R_s = -0,20$) [8].

3. Назначение инфертильным мужчинам комплекса лекарственных средств на 3 месяца в составе L-карнитина, витамина E, цинка сульфата, фолиевой кислоты способствует улучшению качественных и количественных параметров спермограммы: увеличению концентрации сперматозоидов в эякуляте на 11,6% ($p < 0,001$), прогрессивной подвижности сперматозоидов на 44,4% ($p < 0,001$), общей

подвижности сперматозоидов на 20,6% ($p < 0,001$), жизнеспособности сперматозоидов на 14% ($p < 0,001$), улучшению общей антиоксидантной активности спермоплазмы на 12,5% ($p < 0,001$), увеличению концентрации цинка в эякуляте на 44% ($p < 0,001$). В свою очередь, статистически значимого увеличения концентрации морфологически нормальных форм на фоне проведенного лечения не выявлено ($p = 0,1$). За все время применения комбинации данных лекарственных средств возникло 7 беременностей, эффективность лечения составила 7,1%. Установлено, что у инфертильных пациентов с наличием избыточной массы тела, гипергликемией, нарушением липидного обмена и дефицитом тестостерона по сравнению с мужчинами без соответствующих нарушений, применение данного комплекса лекарственных средств не приводит к статистически значимым изменениям в основных показателях спермограммы (концентрация сперматозоидов в эякуляте, прогрессивная и общая подвижность сперматозоидов) ($p > 0,05$). В связи с этим, необходимо более длительное наблюдение за данной группой пациентов и назначение этиопатогенетически обоснованного лечения в зависимости от выявленных метаболических нарушений [4].

4. Назначение этиопатогенетически обоснованного лечения инфертильным пациентам с избыточной массой тела, гипергликемией, нарушением липидного обмена в составе витамина Д3, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, альфа-липовой (тиоктовой) кислоты в течение 3-х месяцев способствует увеличению концентрации сперматозоидов в 1 мл эякулята на 21,9% ($p < 0,001$), прогрессивной подвижности сперматозоидов на 37,1% ($p < 0,01$), увеличению количества морфологически нормальных форм на 15% ($p = 0,032$), увеличению общей антиоксидантной активности спермоплазмы на 8,46% ($p < 0,001$). На фоне проведенного лечения отмечено снижение концентрации глюкозы в сыворотке крови на 1,6% ($p < 0,05$) и повышение концентрации общего тестостерона на 42,4% ($p < 0,001$). Этиопатогенетически обоснованное лечение у данной группы пациентов повышает частоту возникновения спонтанных беременностей на 16,6% [5, 6].

5. Применение хорионического гонадотропина у пациентов с гипо- и нормогонадотропным гипогонадизмом приводит к повышению уровня общего тестостерона в сыворотке крови на 84,2% ($p < 0,001$), увеличению концентрации сперматозоидов в 1 мл эякулята на 86% ($p < 0,001$), повышению общей подвижности на 19% ($p < 0,001$), прогрессивной подвижности сперматозоидов на 54,2% ($p < 0,001$), увеличению концентрации морфологически нормальных форм на 37,5% ($p = 0,004$), а также повышению общей антиоксидантной активности спермоплазмы на 15,3% ($p < 0,001$). Применение хорионического гонадотропина у инфертильных пациентов с дефицитом тестостерона повышает частоту возникновения спонтанных беременностей на 10,7% [5].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. Мужчине, находящемуся в бесплодном браке, с целью диагностики мужского фактора бесплодия показано исследование эякулята согласно критериям ВОЗ (2010), определение общей антиоксидантной активности спермоплазмы, концентрации цинка в спермоплазме. С целью выявления метаболических нарушений, этиологически значимых в развитии патоспермии, показано определение липопротеинового распределения холестерина и концентрации глюкозы в сыворотке крови, расчет коэффициента атерогенности, изучение гормонального статуса (общий тестостерон, свободный тестостерон, эстрадиол, ЛГ, ФСГ, инсулин, ТТГ) [16, 17].

2. При наличии патоспермии, снижении общей антиоксидантной активности спермоплазмы ($\leq 1,6$ ммоль/л) и концентрации цинка в спермоплазме ($\leq 2,4$ нмоль/л) у мужчин с бесплодием в качестве стартового лечения и подготовительного этапа к экстракорпоральному оплодотворению показано назначение L-карнитина, цинка сульфата, витамина E, фолиевой кислоты с целью улучшения их фертильного статуса. Длительность применения лекарственных средств должна составлять не менее 3-х месяцев [16].

3. Коррекция липидного и углеводного обменов показана инфертильным пациентам при наличии клинических и клинико-лабораторных признаков метаболического синдрома. Коррекция нарушений липидного и углеводного обменов включает в себя следующие лекарственные средства: омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, альфа-липовая (тиоктовая) кислота, витамин D3. Длительность применения должна составлять не менее трех месяцев [15, 16].

4. Стимулирующее гормональное лечение хорионическим гонадотропином инфертильным пациентам показано при снижении общего количества сперматозоидов в эякуляте в сочетании с лабораторными признаками нормо- и гипогонадотропного гипогонадизма (уровень общего тестостерона в сыворотке крови ≤ 12 нмоль/л, концентрация ФСГ ≤ 8 МЕ/л, уровень ЛГ ≤ 8 МЕ/л). Длительность применения составляет от 5 недель до 9 месяцев в зависимости от времени наступления нормализации показателей спермограммы и уровня общего тестостерона в сыворотке крови [16].

5. Дифференцированный подход к коррекции патоспермии улучшает эффективность лечения пациентов с бесплодием на фоне висцерального ожирения, нарушения липидного обмена, гипергликемии и андрогенного дефицита [16].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Ниткин, Д. М. Этиопатогенетическая роль метаболического синдрома в развитии мужского бесплодия / Д. М. Ниткин, М. В. Ракевич // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2015. – № 4. – С. 93–103.
2. Ракевич, М. В. Методы консервативного лечения мужского бесплодия / М. В. Ракевич // Мед. новости. – 2016. – № 9. – С. 13–17.
3. Сравнительная оценка клинико-лабораторных аспектов мужского бесплодия на современном этапе / Д. М. Ниткин, М. В. Ракевич, Т. М. Юрага, Л. В. Батуревич, А. Г. Коледа // Медицина. – 2018. – № 1. – С. 44–48.
4. Ниткин, Д. М. Влияние антиоксидантов на параметры спермограммы у инфертильных мужчин / Д. М. Ниткин, М. В. Ракевич, П. Т. Журко // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2018. – Т. 16, № 5. – С. 590–596.
5. Ракевич, М. В. Коррекция патоспермии у инфертильных мужчин с учетом метаболических нарушений / М. В. Ракевич // Рецепт. – 2018. – Т. 21, № 5. – С. 680–692.
6. Ниткин, Д. М. Альфа-липоевая кислота в лечении мужского бесплодия у пациентов с метаболическим синдромом / Д. М. Ниткин, М. В. Ракевич // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2018. – № 3. – С. 392–400.
7. Метаболические и морфологические факторы проявления нарушений фертильных свойств эякулята мужчин / В. С. Камышников, Л. В. Батуревич, Т. М. Юрага, М. В. Ракевич, Н. В. Пехтерева // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2018. – Т. 7, № 2. – С. 187-198.
8. Характеристика репродуктивного потенциала эякулята в зависимости от антропометрического статуса и метаболического состояния организма мужчин фертильного возраста / Д. М. Ниткин, М. В. Ракевич, А. Г. Коледа, Л. В. Батуревич, Т. М. Юрага // Лаб. диагностика. Вост. Европа. – 2018. – Т. 7, № 4. – С. 517–526.

Статьи в научных сборниках и материалах конференций

9. Основные биохимические показатели жирового и углеводного обменов мужчин репродуктивного возраста / Д. М. Ниткин, М. В. Ракевич, П. Т. Журко, В. Э. Дубовский // Современные подходы к продвижению здоровья : материалы VI Междунар. науч.-практ. конф., Гомель, 13 окт. 2016 г. / Гомел. гос. мед. ун-т. – Гомель, 2016. – С. 50–52.
10. Ниткин, Д. М. Показатели спермограмм фертильных мужчин Минской области [Электронный ресурс] / Д. М. Ниткин, М. В. Ракевич, Л. М. Батуревич // Научные исследования в медицине: от теории к практике : сб.

науч. тр. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию БелМАПО, 25 нояб. 2016 г. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: М. А. Герасименко [и др.]. – Минск, 2016. – С. 587–589. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

11. Ниткин, Д. М. Основные биохимические показатели жирового и углеводного обмена фертильных мужчин [Электронный ресурс] / Д. М. Ниткин, М. В. Ракевич, О. М. Соловей // Научные исследования в медицине: от теории к практике : сб. науч. тр. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию БелМАПО, 25 нояб. 2016 г. / Белорус. мед. акад. последиплом. образования ; редкол.: М. А. Герасименко [и др.]. – Минск, 2016. – С. 589–592. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

12. Ракевич, М. В. Результаты спермограмм фертильных мужчин Минской области / М. В. Ракевич, Л. В. Батуревич // Человек и лекарство : сб. материалов XXIV Рос. нац. конгр., 14 апр. 2017 г. / гл. ред. А. Г. Чучулин. – М., 2017. – С. 39.

13. Снижение общей антиоксидантной активности спермоплазмы как фактор развития мужского бесплодия / Д. М. Ниткин, М. В. Ракевич, А. А. Гресь, Н. И. Доста, А. И. Вилюха, Т. М. Юрага // Рецепт. – 2017. – № 5 : Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний, посвященной 50-летию кафедры урологии БГМУ : материалы Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Минск, 27 окт. 2017 г. – С. 556–557.

14. Ракевич, М. В. Этиопатогенетически обоснованная коррекция патоспермии у инфертильных мужчин с метаболическим синдромом / М. В. Ракевич, Е. В. Леденева // Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2018. – № 3. – С. 441–443. – Материалы II Полес. урол. форума, Гомель, 7–8 июня 2018г.

Патенты

15. Способ лечения мужского бесплодия при метаболическом синдроме : заявка ВУ 20150622 / Д. М. Ниткин, А. А. Гресь, Т. М. Юрага, М. В. Ракевич. – Опубл. 30.08.2017. – Решение о выдаче патента на изобретение 19.11.2018.

Инструкции по применению

16. Метод лечения мужского бесплодия у пациентов с ожирением, нарушением липидного обмена, гипергликемией : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.06.2018 / Д. М. Ниткин, М. В. Ракевич, Т. М. Юрага, Л. В. Батуревич, А. Г. Коледа. – Минск, 2016. – 8 с.

Рационализаторские предложения

17. Алгоритм диагностики и лечения мужского бесплодия, развившегося на фоне окислительного стресса : рационализатор. предложение : утв. Белорус. мед. акад. последиплом. образования : удостоверение №87/14 от 30.06.2016 / Д. М. Ниткин, М. В. Ракевич.

РЭЗІЮМЭ**Ракевіч Максім Уладзіміравіч****Мужчынскае бясплоддзе: абгрунтаванне дыягнастычных і лячэбных падыходаў пры наяўнасці метабалічных парушэнняў**

Ключавыя словы: мужчынскае бясплоддзе, метабалічны сіндром, андрагенны дэфіцыт, лячэнне мужчынскага бясплоддзя, эякулят, антыаксідантная актыўнасць спермаплазмы, канцэнтрацыя цынку ў сперме.

Мэта даследавання: палепшыць фертыльнасць мужчын з бясплоддзем пры дапамозе дыягнастычных і лячэбных падыходаў з улікам метабалічных парушэнняў, якія ўплываюць на развіццё патасперміі.

Метады даследавання і выкарыстаная апаратура: клінічны, біяхімічны, імунаферментны, статыстычны; біяхімічны аналізатар Dialab Autolyzer (Аўстрыя), Clima mc-15 (Іспанія), ФП-901 (Фінляндыя), сістэма для ІФА «АІФ-300 ТП» (Беларусь), мікраскоп Micros Austria, тэст-сістэма «ОКСИСТАТ», плазменны атамізатар «Analytik Jena AG» (Германія).

Атрыманыя вынікі і іх навізна: Вывучаны ўплыў парушэнняў вугляводнага і тлушчавага абменаў, андрогеннага дэфіцыту, канцэнтрацыі цынку ў спермаплазме, агульнай антыаксідантнай актыўнасці спермаплазмы на развіццё патасперміі.

Упершыню праведзены параўнальны аналіз узроўню антыаксідантнай актыўнасці спермаплазмы і канцэнтрацыі цынку ў сперме фертыльных мужчын і мужчын, якія пакутуюць бясплоддзем. Даказана, што ў інфертыльных пацыентаў з метабалічным сіндромам і андрагенным дэфіцытам у параўнанні з мужчынамі без адпаведных метабалічных парушэнняў прымяненне ізаляванай антыаксідантнай тэрапіі на працягу 3-х месяцаў не прыводзіць да пэўнага павышэння канцэнтрацыі сперматозоідаў у эякуляце, прагрэсіўнай і агульнай рухомасці сперматозоідаў, памяншэння канцэнтрацыі нерухомых формаў, што вызначае неабходнасць лячэння мужчынскага бясплоддзя з улікам метабалічных парушэнняў. Этыяпатагенетычная абгрунтаваная карэкцыя патасперміі паляпшае паказчыкі эякулята і частату ўзнікнення спантаных цяжарнасцяў у парах: пры наяўнасці метабалічнага сіндрому на 16,6%, пры наяўнасці андрагеннага дэфіцыту на 10,7%.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны ўрачамі-уролагамі, ўрачамі-эндакрынолагамі і іншымі спецыялістамі ўстаноў аховы здароўя, якія аказваюць медыцынскую дапамогу пацыентам з мужчынскім бясплоддзем у амбулаторных умовах.

Вобласць ужывання: уралогія.

РЕЗЮМЕ

Ракевич Максим Владимирович

Мужское бесплодие: обоснование диагностических и лечебных подходов при наличии метаболических нарушений

Ключевые слова: мужское бесплодие, метаболический синдром, андрогенный дефицит, эякулят, антиоксидантная активность спермоплазмы, концентрация цинка в сперме.

Цель исследования: улучшить фертильность мужчин с бесплодием при помощи диагностических и лечебных подходов с учетом метаболических нарушений, влияющих на развитие патоспермии.

Методы исследования и использованная аппаратура: клинический, биохимический, иммуноферментный, статистический; биохимические анализаторы Dialab Autolyzer (Австрия), Clima MC-15 (Испания), ФП-901 (Финляндия), система для ИФА «АИФ-300 ТП» (Беларусь), микроскоп Micros Austria, тест-система «ОКСИСТАТ», плазменный атомизатор «Analytik Jena AG» (Германия).

Полученные результаты и их новизна: Изучено влияние нарушений углеводного и липидного обменов, андрогенного дефицита, концентрации цинка в спермоплазме, общей антиоксидантной активности спермоплазмы на развитие патоспермии.

Впервые проведен сравнительный анализ уровня антиоксидантной активности спермоплазмы и концентрации цинка в сперме у фертильных мужчин и мужчин, страдающих бесплодием. Доказано, что у инфертильных пациентов с метаболическим синдромом и андрогенным дефицитом по сравнению с мужчинами без соответствующих метаболических нарушений применение изолированной антиоксидантной терапии в течение 3-х месяцев не приводит к значимому повышению концентрации сперматозоидов в эякуляте, прогрессивной и общей подвижности сперматозоидов, уменьшению концентрации неподвижных форм, что определяет необходимость лечения мужского бесплодия с учетом метаболических нарушений. Этиопатогенетически обоснованная коррекция патоспермии улучшает показатели эякулята и частоту возникновения спонтанных беременностей в парах: при наличии метаболического синдрома на 16,6%, при наличии андрогенного дефицита на 10,7 %.

Рекомендации по использованию: полученные результаты могут быть использованы врачами-урологами, врачами-эндокринологами и другими специалистами учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь пациентам с мужским бесплодием в амбулаторных условиях.

Область применения: урология.

SUMMARY**Rakevich Maxim Vladimirovich****Male infertility: substantiation of diagnostic and therapeutic approaches at metabolic disorders**

Keywords: male infertility, metabolic syndrome, androgenic deficiency, ejaculate, antioxidant activity of spermoplasm, concentration of zinc in sperm.

Research objective: to improve fertility of men with infertility by means of diagnostic and medical approaches taking into account the metabolic disturbances influencing development of a patospermiya.

Research methods and equipment used: clinical, biochemical, immune, enzymatic, statistics; biochemical analyzers «Dialab Autolyzer» (Austria), Clima MC-15 (Spain), FP-901 (Finland), system for IFA «AIF-300 TP» (Belarus), microscope Micros Austria, test system «OKSISTAT», plasma atomizer «Analytik Jena AG» (Germany).

Obtained results and their novelty: The study shows influence of carbohydrate and fatty exchanges, androgenic deficiency, zinc concentration in spermoplasm, general antioxidant activity of spermoplasm on development of patospermiya.

For the first time a comparative analysis of antioxidant activity of spermoplasm and zinc concentration in sperm at the fertile men and men with infertility was carried out. It was proved that the use of 3 months isolated antioxidant therapy of infertility patients with a metabolic syndrome and androgenic deficiency didn't lead to increase of spermatozoa concentration in ejaculate, progressive and general mobility of spermatozoa, reduction of motionless forms concentration. Etiopathogenetic correction of patospermiya improves the ejaculate indicators and frequency of spontaneous pregnancies in couples with metabolic syndrome for 16,6%; with androgenic deficiency for 10,7%.

Recommendations for use: the received results can be used by urologists, endocrinologists and other healthcare specialists providing medical care to men with infertility in out-patient conditions.

Field of application: urology.

